

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN**  
**INYECTABLE 100mg/5mL**

**Irinotecan Clorhidrato Trihidrato**  
**Solución Inyectable 100 mg/5mL**  
~~20 mg/mL~~

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

**COMPOSICIÓN**

Cada mL de solución inyectable contiene:

Irinotecan Clorhidrato Trihidrato 20 mg

Excipientes: (Sorbitol, Acido láctico, Hidróxido de sodio, Agua para inyectables) - c.s.

**USO ADULTO**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Infusión Intravenosa

**CLASIFICACIÓN:** Antineopásico

**Precaución:** Agente Citostático

**INDICACIONES**

~~Clorhidrato de Irinotecan trihidratado solución inyectable está indicado como agente único o combinado en el tratamiento de pacientes con:~~

- ~~— Carcinoma metastático de colon o recto no tratado previamente;~~
- ~~— Carcinoma metastático de colon o recto cuya molestia haya recorrido o progresado después de la terapia anterior con 5-fluoruracila;~~
- ~~— Neoplasia pulmonar de células pequeñas y no pequeñas;~~
- ~~— Neoplasia de cuello del útero;~~
- ~~— Neoplasia de ovario;~~
- ~~— Neoplasia gástrica recurrente o inoperable.~~

~~Clorhidrato de Irinotecan trihidratado está indicado como agente único de pacientes con:~~

- ~~— Neoplasia de mama no operable o recurrente;~~
- ~~— Carcinoma de células escamosas de piel;~~
- ~~— Linfoma maligno.~~

**"Clorhidrato de Irinotecan trihidratado solución inyectable está indicado como agente único o combinado en el tratamiento de pacientes con:**

- Cáncer gástrico inoperable o recurrente.**
- El Irinotecan en combinación Cetuximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN**  
**AL PACIENTE**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

**(RFCE), después del fracaso de una terapia citotóxica que contenga Irinotecan.**

**-El Irinotecan en combinación con 5-FU, Ácido Folínico (AF) y Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico del colon o recto."**

**CONTRAINDICACIONES**

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado está contraindicado a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquier componente de la fórmula. Embarazo y Lactancia (vea ítem Advertencias y Precauciones - Reacciones de Hipersensibilidad).

**MODO DE EMPLEO Y CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DESPUÉS DE ABIERTO****Precauciones en la Preparación y Administración:**

Así como ocurre con otros agentes antineoplásicos potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado en el manejo y preparación de soluciones para infusión con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Se recomienda la utilización de guantes.

En caso de que la solución de clorhidrato de Irinotecan trihidratado entre en contacto con la piel, lávela inmediata y cuidadosamente con agua y jabón. En caso que el producto entre en contacto con membranas mucosas, enjuague cuidadosamente con agua. Existen varias directrices publicadas a respeto del manejo y descarte de agentes antineoplásicos.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido del frasco-ampolla en cuanto a la presencia de material particulado y coloración, antes de la administración, y repetir esa inspección en el momento de la transferencia de la solución del frasco-ampolla para la jeringa.

**Preparación y Estabilidad de la Solución para Infusión:**

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser diluido antes de la infusión. El producto debe ser diluido, de preferencia, en suero glucosado al 5% o solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, para alcanzar una concentración final de 0,12 a 2,8 mg/mL.

La solución es física y químicamente estable por hasta 24 horas en temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) y en luz ambiente fluorescente. Las soluciones diluidas en suero glucosado al 5%, mantenidas bajo refrigeración (aproximadamente entre 2 y 8°C) y protegidas de luz, permanecen física y químicamente estables por 48 horas. No se recomienda la refrigeración de soluciones diluidas con cloruro de sodio al 0,9%, debido a la baja y esporádica incidencia de material particulado visible. Se debe evitar la congelación del producto y de soluciones con clorhidrato de Irinotecan trihidratado ya que puede ocurrir precipitación del fármaco. Debido a la posible contaminación microbiana durante la dilución, se recomienda la utilización de la solución pronta dentro de 24 horas, cuando es mantenida bajo refrigeración (entre 2 y 8°C); o dentro de 6 horas, cuando es mantenida a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). **No se debe añadir otros fármacos a la solución de infusión.**

**Cuidados Especiales de Manejo y Almacenamiento:**

El frasco-ampolla debe ser inspeccionado en cuanto a daños y señales visibles de vaciamientos antes del uso. Si está damnificado, incinere el frasco-ampolla sin abrirlo.

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser almacenado bajo temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), protegido de la luz. Los frascos con el medicamento deben ser protegidos de la luz, mantenidos dentro del estuche hasta su utilización. El medicamento no debe ser congelado, tampoco una vez diluido. Descartar debidamente cualquier solución no utilizada.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL**Incompatibilidades:**

Otros fármacos no deben ser añadidos a la solución lista para infusión.

**POSOLOGÍA**

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

Cada mL de la solución inyectable contiene 20 mg de clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

Todas las dosis de clorhidrato de Irinotecan trihidratado deben ser administradas en infusión intravenosa a lo largo de 30 a 90 minutos.

**A) Tratamiento de la neoplasia colorrectal****A.1.-Esquemas posológicos como agente único:**

Esquemas posológicos como agente único fueron extensivamente estudiados en la neoplasia colorrectal metastática. Estos regímenes pueden ser usados en el tratamiento de pacientes con otras indicaciones de cáncer (vea ítem Indicaciones).

**Dosis inicial:**

**-Esquema Posológico Semanal:** la dosis inicial recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado como agente único es de 125 mg/m<sup>2</sup>. Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con una de las siguientes condiciones: radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

El tratamiento debe ser realizado en ciclos repetidos de 6 semanas, comprendiendo infusión semanal por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso. Se recomienda que las dosis posteriores sean ajustadas a un valor máximo de 150 mg/m<sup>2</sup> o mínimo de 50 mg/m<sup>2</sup>, con incrementos de 25 mg/m<sup>2</sup> a 50 mg/m<sup>2</sup>, dependiendo de la tolerancia individual al tratamiento de cada paciente (vea tabla 5).

**-Esquema Posológico de 1 vez cada 2 semanas:** la dosis inicial usual recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado es de 250 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, por infusión intravenosa. Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 200 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

**-Esquema Posológico de 1 vez cada 3 semanas:** la dosis inicial usual recomendada de clorhidrato de Irinotecan trihidratado para el esquema posológico de 1 dosis cada 3 semanas es de 350 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa. Una dosis inicial menor puede ser considerada (por ej., 300 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, que recibieron radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica.

Dosis subsiguientes deben ser ajustadas para 200 mg/m<sup>2</sup>, con incrementos de 50 mg/m<sup>2</sup>, dependiendo de la tolerancia individual del paciente al tratamiento (vea tabla 5).

Mientras el paciente no desarrolle un efecto tóxico intolerable, el tratamiento con ciclos terapéuticos adicionales de clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede ser continuado indefinidamente, hasta que los pacientes puedan lograr un beneficio clínico.

**Poblaciones Especiales****Pacientes con Disfunción Hepática:**

En pacientes con disfunción hepática, las siguientes dosis iniciales son recomendadas (tablas 3 y 4):

**Tabla 3 – Esquema posológico como agente único semanal:**

| Concentración de bilirrubina sérica total | Concentración sérica TGO/TGP | Dosis inicial (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| 1,5-3,0 x PRAN                            | ≤ 5,0 x PRAN                 | 60                                 |
| 3,1-5,0 x PRAN                            | ≤ 5,0 x PRAN                 | 50                                 |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

|                |                 |    |
|----------------|-----------------|----|
| < 1,5 x PRAN   | 5,1-20,0 x PRAN | 60 |
| 1,5-5,0 x PRAN | 5,1-20,0 x PRAN | 40 |

\* PRAN - Patrón de referencia arriba de lo normal

Tabla 4 – Esquema posológico de 1 vez a cada 3 semanas:

| Concentración de bilirrubina sérica total | Dosis inicial (mg/m <sup>2</sup> ) |
|---|------------------------------------|
| 1,5-3,0 x PRAN                            | 200                                |
| > 3,0 x PRAN                              | No recomendado <sup>a</sup>        |

<sup>a</sup> La seguridad y la farmacocinética del clorhidrato de Irinotecan trihidratado administrado 1 vez cada 3 semanas no fue definida en pacientes con bilirrubina > 3,0 x Patrón de Referencia Arriba del Normal (PRAN) y este esquema no es recomendado a estos pacientes.

#### Pacientes con Disfunción Renal:

No se han llevado a cabo estudios en esta población. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con disfunción renal. El clorhidrato de Irinotecan trihidratado no es recomendado para el uso en pacientes bajo diálisis.

#### A.2.-Esquemas Posológicos en Combinación:

##### Dosis Inicial

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado en conjunto con 5-fluoruracila (5-FU) y folinato de calcio: recomendado para uso en pacientes con neoplasia colorrectal metastática.

La dosis inicial recomendada es de 125 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, y 20 mg/m<sup>2</sup> de folinato de calcio. Dosis iniciales menores pueden ser consideradas para el clorhidrato de Irinotecan trihidratado (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (por ej., 400 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes con cualquiera una de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más o que recibieron radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2 o que presentan niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica. El tratamiento debe ser dado en ciclos repetidos de 6 semanas, incluyendo tratamiento semanal por 4 semanas, seguido de un reposo de 2 semanas.

#### B) Tratamiento de los otros tipos de neoplasias

##### B.1.-Esquemas posológicos como agente único

Tres esquemas posológicos son recomendados para el tratamiento de otros tipos de neoplasias (vea ítem Indicaciones). El esquema A debe ser utilizado en el tratamiento de la neoplasia pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, neoplasia de la mama inoperable o recurrente y carcinoma de células escamosas de la piel. Los esquemas A y B deben ser empleados en el tratamiento de neoplasia de cuello de útero, neoplasia de ovario, neoplasia gástrica recurrente o inoperable y neoplasia colorrectal (recurrente o inoperable). El esquema C debe ser utilizado en el tratamiento de linfomas malignos (linfomas no-Hodgkin).

**Esquema A:** Administración de 100 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de Irinotecan trihidratado a adultos normales, 1 vez por semana, por 3 a 4 semanas, por infusión intravenosa, seguida de reposo de por lo menos 2 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

**Esquema B:** Administración de 150 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de Irinotecan trihidratado a adultos normales, 1 vez al día, cada 2 semanas, 2 o 3 veces, por infusión intravenosa, seguida de reposo de por lo menos 3 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

**Esquema C:** Administración de 40 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, 1 vez al día, por 3 días consecutivos, por infusión intravenosa. Repetir las administraciones en ciclos semanales, por 2 o 3 semanas consecutivas, seguidas de reposo de por lo menos 2 semanas. Ese curso de la terapia es entonces repetido.

##### B.2.-Esquemas Posológicos en Combinación

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado en combinación con la cisplatina:

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL**

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado fue estudiado en combinación con la cisplatina para la neoplasia de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, neoplasia de cuello de útero, neoplasia gástrica y neoplasia de esófago. Ese esquema puede ser utilizado en el tratamiento de pacientes con otros tipos indicados de neoplasia, excepto para la neoplasia colorrectal (vea ítem Indicaciones).

La dosis recomendada para inicio de tratamiento es de 65 mg/m<sup>2</sup> de clorhidrato de Irinotecan trihidratado y 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina. Una dosis menor inicial de clorhidrato de Irinotecan trihidratado (por ej., 50 mg/m<sup>2</sup>) puede ser considerada para pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: edad de 65 años o más, radioterapia extensa anterior, *performance status* de 2, niveles aumentados de bilirrubina o neoplasia gástrica. El tratamiento debe ser dado en ciclos repetidos de 6 semanas, incluyendo tratamiento semanal por 4 semanas, seguido de un reposo de 2 semanas.

**Duración del tratamiento**

Tanto para el esquema de agente único como para el combinado, el tratamiento con ciclos adicionales de clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede ser continuado indefinidamente en pacientes que logren una respuesta tumoral o en pacientes cuya neoplasia permanezca estable. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para toxicidad y deben ser retirados de la terapia si ocurre toxicidad inaceptable que no responda a la modificación de la dosis y atenciones rutinarias de soporte.

**Recomendaciones para ajustes posológicos**

La Tabla 5 describe las modificaciones posológicas recomendadas durante un ciclo de tratamiento y en el inicio de cada ciclo subsiguiente de tratamiento para el esquema posológico como agente único. Esas recomendaciones se basan en los efectos tóxicos observados comúnmente con la administración de ese producto. Para modificaciones al inicio del ciclo subsiguiente de terapia, la dosis de clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser disminuida a la dosis inicial del ciclo anterior. El tratamiento programado semanal con clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser interrumpido cuando ocurran efectos tóxicos intolerables o de grado 3 o 4. Las modificaciones posológicas para efectos tóxicos hematológicos (por ej., leucopenia, anemia o trombocitopenia) durante una sesión de tratamiento son las mismas recomendadas que para la neutropenia. En el inicio de una sesión de tratamiento subsiguiente, la dosis del producto debe ser reducida con base al peor grado de toxicidad observada en la sesión previa. Una nueva sesión de tratamiento no debe ser iniciada hasta que el número de granulocitos haya alcanzado  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , el número de plaquetas haya alcanzado  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de efectos tóxicos relacionados con el tratamiento. Si el paciente no se recupera después de una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Se recomienda que los pacientes reciban agentes antieméticos como premedicación (vea ítem Advertencias y Precauciones - Náuseas y Vómitos).

Las modificaciones de dosis recomendadas durante un ciclo de terapia y al inicio de cada ciclo subsiguiente de terapia con Irinotecan, 5-FU y folinato de calcio están descritas en la Tabla 6.

Las modificaciones de dosis para Irinotecan y cisplatina al inicio de cada ciclo de terapia están descritos en la Tabla 7, mientras las recomendaciones de modificaciones de dosis durante un ciclo de terapia están descritos en la Tabla 8.

Todas las modificaciones de dosis deben ser basadas en la peor toxicidad observada previamente. Un nuevo ciclo de terapia no debe ser iniciado hasta que el paciente se haya recuperado para grado 2 o menos de la toxicidad.

El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas para la recuperación de la toxicidad relacionada al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECCABLE 100mg/5mL

Tabla 5. Ajustes Posológicos Recomendados para Esquema con Agente Único

| Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado, hasta que el número de granulocitos haya aumentado para $>1.500/mm^3$ , el número de plaquetas tenga aumentado para $>100.000/mm^3$ y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de los efectos tóxicos relacionados al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar a discontinuación del tratamiento con el Irinotecan. |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Grado de Toxicidad del NCI <sup>b</sup> (Valor)  | Durante un ciclo de tratamiento  | En el inicio del ciclo subsiguiente de tratamiento (después de la recuperación adecuada), en comparación a la dosis inicial en el ciclo de tratamiento previo <sup>a</sup> |  |
|  | Semanal  | Semanal  | Una dosis a cada 2 o 3 semanas   |
| Sin toxicidad  | Mantener el nivel de la dosis  | $\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ hasta la dosis máxima de $150 \text{ mg/m}^2$   | Mantener el nivel de la dosis  |
| <b>Neutropenia</b><br>1 ( $1.500$ a $1.999/mm^3$ )<br>2 ( $1.000$ a $1.499/mm^3$ )<br>3 ( $500$ a $999/mm^3$ )<br><br>4 ( $<500/mm^3$ )  | Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br><br>Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ , cuando fuera $</\text{- grado 2}$<br>Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ , cuando fuera $</\text{- grado 2}$      | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br><br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$                                     | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$<br><br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$     |
| <b>Fiebre neutropénica</b><br>(neutropenia de grado 4 y fiebre de grado $>2$ )   | Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ , cuando resuelto   | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$   | $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$   |
| <b>Otras toxicidades hematológicas</b>   | Las modificaciones posológicas para leucopenia, trombocitopenia y anemia, durante un ciclo de tratamiento y al inicio del ciclo de tratamiento subsiguiente, también se basan en los criterios de toxicidad del NCI y son iguales a las recomendadas para la neutropenia arriba. |  |  |
| <b>Diarrea</b><br>1 (2-3 evacuaciones/día pre-tr <sup>c</sup> )<br>2 (4-6 evacuaciones/día pre-tr <sup>c</sup> )<br>3 (7-9 evacuaciones/día pre-tr <sup>c</sup> )<br>4 (> 10 evacuaciones/día pre-tr <sup>c</sup> )  | Mantener el nivel de la dosis<br><br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br><br>Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ , cuando fuera $</\text{- grado 2}$<br>Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ , cuando fuera $</\text{- grado 2}$  | Mantener el nivel de la dosis<br><br>Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br><br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$                                 | Mantener el nivel de la dosis<br><br>Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$<br><br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ |
| <b>Otros efectos tóxicos no hematológicos<sup>d</sup></b><br>1<br>2<br>3   | Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br>Omitir la dosis, enseguida<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ , cuando fuera   | Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$<br>$\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$  | Mantener el nivel de la dosis<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$<br>$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$  |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

|  |   |                        |                        |
|--|---|------------------------|------------------------|
| 4  | </- grado 2<br>Omitir la dosis, enseguida<br>↓ 50 mg/m <sup>2</sup> , cuando fuera<br></- grado 2 | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> | ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> |
| <sup>a</sup> Todas las modificaciones deben basarse en el peor efecto tóxico precedente;<br><sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del <i>National Cancer Institute</i> ;<br><sup>c</sup> Antes del tratamiento;<br><sup>d</sup> Excluyendo alopecia, anorexia y astenia. |   |                        |                        |

**Tabla 6: Modificaciones Recomendadas de la Dosis para Esquemas Combinados de clorhidrato de Irinotecan trihidratado /5- fluoruracila/folinato de calcio**

Los pacientes deben regresar a la función intestinal pretratamiento, sin necesidad de medicación antidiarreica por lo menos 24 horas antes de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado hasta que el conteo de los granulocitos haya alcanzado  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , el conteo de las plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  y la diarrea relacionada al tratamiento esté totalmente resuelta. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas para permitir la recuperación de las toxicidades relacionadas al tratamiento. Si el paciente no se recupera después de 2 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

| Grado de Toxicidad del NCI <sup>b</sup> (Valor)   | Durante un Ciclo de Tratamiento  | Al Inicio de los Ciclos Subsecuentes de Tratamiento <sup>a</sup>  |
|---|--|---|
| No tóxico   | Mantener el nivel de la dosis  | Mantener el nivel de la dosis   |
| <b>Neutropenia</b><br>1 (1.500 a 1.999/mm <sup>3</sup> )<br>2 (1.000 a 1.499/mm <sup>3</sup> )<br>3 (500 a 999/mm <sup>3</sup> )<br><br>4 (<500/mm <sup>3</sup> )<br><br>Neutropenia febril<br>(neutropenia grado 4 y fiebre grado $\geq 2$ ) | Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup><br>↓ 1 nivel de la dosis <sup>d</sup><br>Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta para grado $\leq 2$<br>Omitir la dosis, entonces ↓ 2 nivel de la dosis cuando resuelta para grado $\leq 2$ <sup>d</sup><br>Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis cuando resuelta | Mantener el nivel de la dosis <sup>c</sup><br>Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis <sup>d</sup><br><br>↓ 2 niveles de la dosis<br><br>↓ 2 niveles de la dosis |

| Otras toxicidades hematológicas   | Las modificaciones de la dosis para leucopenia o trombocitopenia durante un ciclo de terapia y al inicio de los ciclos subsiguientes de tratamiento también tienen por base los criterios de toxicidad del NCI y son los mismos recomendados para la aneupenia arriba.  |  |
|---|---|--|
| <b>Diarrea</b><br>1 (2-3 x/día > pretrat. <sup>e</sup> )<br><br>2 (4-6 x/día > pretrat. <sup>e</sup> )<br><br>3 (7-9 x/día > pretrat. <sup>e</sup> )<br><br>4 ( $\geq 10$ x/día > pretrat. <sup>e</sup> ) | Postergar la dosis, enseguida mantener nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta<br>Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta<br>Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis con relación al pre tratamiento cuando resuelta<br>Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis con relación al pre-tratamiento cuando resuelta | Mantener el nivel de la dosis<br><br>Mantener el nivel de la dosis<br><br>↓ 1 nivel de la dosis<br><br>↓ 2 niveles de la dosis |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECCABLE 100mg/5mL

|  |   |  |
|--|---|--|
| Otras toxicidades no dermatológicas <sup>f</sup> |   |  |
| 1  | Mantener el nivel de la dosis   | Mantener el nivel de la dosis  |
| 2  | Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta para grado ≤1   | Mantener el nivel de la dosis  |
| 3  | Omitir la dosis, entonces ↓ 1 nivel de la dosis cuando resuelta para grado ≤2   | ↓ 1 nivel de la dosis  |
| 4  | Omitir la dosis, entonces ↓ 2 niveles de la dosis cuando resuelta para grado ≤2 | ↓ 2 niveles de la dosis  |
|  | Para mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el Irinotecan        | Para mucositis/estomatitis disminuya solamente el 5-FU, no el Irinotecan |

<sup>a</sup> Las modificaciones de la dosis se refieren al 5-FU y clorhidrato de Irinotecan trihidratado; la dosis de folinato de calcio permanece fija en 20 mg/m<sup>2</sup> (no ajustada).

<sup>b</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del *National Cancer Institute*.

<sup>c</sup> Se refiere a la dosis inicial usada en el ciclo anterior.

<sup>d</sup> Irinotecan: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 25 mg/m<sup>2</sup>; 5-FU: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 100 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup> Pretratamiento.

<sup>f</sup> Excluir alopecia, anorexia, astenia.

**Tabla 7: Modificaciones de la Dosis Durante un Ciclo del Esquema Combinado de cisplatina y clorhidrato de Irinotecan trihidratado (mg/m<sup>2</sup>) - Con Base en la Peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

Un nuevo ciclo de tratamiento no debe ser iniciado, hasta que el número de granulocitos haya aumentado a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ , el número de plaquetas tenga aumentado a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  y la diarrea relacionada al tratamiento se haya resuelto completamente. El tratamiento debe ser postergado por 1 a 2 semanas, para permitir la recuperación de los efectos tóxicos relacionados al tratamiento. Si el paciente no se recupera después una prórroga de 2 semanas, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con el clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

| Grado de Toxicidad del NCI <sup>a</sup>   | Cisplatina <sup>b</sup>       | Irinotecan <sup>c</sup>       |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>HEMATOLÓGICA</b>   |                               |                               |
| Grado 0, 1, 2 o 3   | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 4   | 1 nivel de la dosis           | ↓ 1 nivel de la dosis         |
| Neutropenia febril <sup>d</sup> , sepsis, trombocitopenia que exige transfusión | 1 nivel de la dosis           | ↓ 1 nivel de la dosis         |
| <b>NO HEMATOLÓGICA</b>  |                               |                               |
| Diarrea   | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 0, 1 o 2  | Mantener el nivel de la dosis | ↓ 1 nivel de la dosis         |
| Grado 3 o 4   | Mantener el nivel de la dosis | Mantener el nivel de la dosis |
| Vómitos   | ↓ 1 nivel de la dosis         | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 0, 1 ou 2   | ↓ 1 nivel de la dosis         | Mantener el nivel de la dosis |
| Grado 3   |                               | ↓ 1 nivel de la dosis         |

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

|   |   |   |
|---|---|---|
| Grado 4<br>Creatinina sérica<br><1,5 mg/dl<br>1,5–2,0 mg/dl<br>>2,0 mg/dL<br>Ototoxicidad<br>Grado 0 o 1<br>Grado 2<br>Grado 3 o 4<br>Neurotoxicidad<br>Grado 0 o 1<br>Grado 2<br>Grado 3 o 4 | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 2 niveles de la dosis<br>Omitir la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis<br>Descontinuar la cisplatina<br>Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis<br>Descontinuar la cisplatina | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis |
| <b>OTRAS TOXICIDADES NO<br/>HEMATOLÓGICAS</b><br>Grado 0, 1 o 2<br>Grado 3 o 4  | Mantener el nivel de la dosis<br>Omitir la dosis  | Mantener el nivel de la dosis<br>Omitir la dosis  |

<sup>a</sup> Criterios de toxicidad comunes del *National Cancer Institute*

<sup>b</sup> cisplatina: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Irinotecan reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> Neutropenia febril está definida como en la versión 2 del CTC: temperatura ≥38,5°C concomitante con una CAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.

**Tabla 8: Modificaciones de la Dosis Durante un Ciclo del Esquema Combinado de cisplatina y clorhidrato de Irinotecan trihidratado (mg/m<sup>2</sup>) - Con Base a la peor Toxicidad Observada en el Ciclo Anterior**

| Grado de toxicidad del NCI <sup>a</sup>   | cisplatina <sup>b</sup>   | Irinotecan <sup>c</sup>   |
|---|---|---|
| <b>HEMATOLÓGICA</b><br>Grado 0 o, 1<br>Grado 2<br>Grado 3<br>Grado 4<br>Neutropenia febril <sup>d</sup> , sepsis,<br>trombocitopenia que exige<br>transfusión | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis<br>↓ 2 nivel de la dosis<br>Omitir la dosis<br>Omitir la dosis | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis<br>↓ 2 nivel de la dosis<br>Omitir la dosis<br>Omitir la dosis |
| <b>NO HEMATOLÓGICA</b><br><b>Diarrea</b><br>Grado 0, 1<br>Grado 2<br>Grado 3  | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Omitir la dosis    | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis<br>Omitir la dosis<br>Omitir la dosis                          |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

|  |  |   |
|--|--|---|
| Grado 4  | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis   |   |
| <b>Vómitos</b><br>Grado 0, 1 o 2                             | ↓ 1 nivel de la dosis                                    | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis         |
| Grado 3  |  |   |
| Grado 4  | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 2 niveles de la dosis | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis |
| <b>Creatinina Sérica</b><br><1,5 mg/dl                       | Omitir la dosis  |   |
| 1,5–2,0 mg/dl  | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis   | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis |
| >2,0 mg/dl   | Descontinuar la cisplatina                               | Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis<br>Mantener el nivel de la dosis |
| <b>Ototoxicidad</b><br>Grado 0 o 1                           |  |   |
| Grado 2  | Mantener el nivel de la dosis<br>↓ 1 nivel de la dosis   |   |
| Grado 3 o 4  | Descontinuar la cisplatina                               |   |
| <b>Neurotoxicidad</b><br>Grado 0 o 1                         |  |   |
| Grado 2  |  |   |
| Grado 3 o 4  |  |   |
| <b>OTRAS TOXICIDADES NO<br/>HEMATOLÓGICAS</b><br>Grado 0 o 1 | Mantener el nivel de la dosis<br>Omitir la dosis         | Mantener el nivel de la dosis<br>Omitir la dosis  |
| <b>Grado 2, 3 o 4</b>  |  |   |

<sup>a</sup> Criterios de Toxicidad Comunes del *National Cancer Institute*

<sup>b</sup> cisplatina: reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 7,5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> clorhidrato de Irinotecan trihidratado reducciones del nivel de la dosis = decrecimientos de 10 mg/m<sup>2</sup>

<sup>d</sup> Neutropenia febril está definida como en la versión 2 del CTC: temperatura ≥38,5 °C concomitante con una CAN < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l.

**Dosis omitida**

Como este es un medicamento de uso exclusivamente hospitalario, el plan de tratamiento es definido por el médico que acompaña el caso. En caso que el paciente falte a una sesión programada de quimioterapia con este medicamento, debe buscar a su médico para redefinición de la programación del tratamiento. El olvido de la dosis puede comprometer la eficacia del tratamiento.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Administración:** clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser administrado obligatoriamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos para neoplasia. El control apropiado de complicaciones solamente es posible cuando estén disponibles los recursos adecuados para diagnóstico y tratamiento.

El uso de clorhidrato de Irinotecan trihidratado en las situaciones a continuación detalladas, debe ser evaluado a través del análisis de los beneficios y riesgos esperados, e indicado cuando los beneficios superen los posibles riesgos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

- en pacientes que presentan un factor de riesgo (particularmente los con *performance status* = 2 OMS).

- en raros casos, donde los pacientes presentan recomendaciones relacionadas al control de eventos adversos (necesidad de tratamiento antidiarreico inmediato y prolongado en combinación a alto consumo de fluidos en el inicio de la diarrea tardía). Se recomienda estricta supervisión hospitalaria a tales pacientes.

**Síntomas colinérgicos:** los pacientes pueden presentar síntomas colinérgicos como rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor (vasodilatación), bradicardia y aumento del peristaltismo intestinal, que puede causar cólicos abdominales y diarrea en fase inicial de la administración (por ej.: diarrea ocurriendo generalmente durante o hasta 8 horas después de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado). Esos síntomas pueden ser observados durante, o después, de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Posiblemente ellos se relacionan a la actividad anticolinesterásica del fármaco inalterado y son más frecuentes en administración de dosis más altas. En pacientes con síntomas colinérgicos la administración terapéutica, o profiláctica, de atropina 0,25 a 1 mg por vía intravenosa o subcutánea debe ser considerada (siempre que no esté contraindicada clínicamente).

**Extravasación:** aunque clorhidrato de Irinotecan trihidratado no sea, consabidamente, vesicante, se debe tener cuidado para evitar extravasación y observar el local de la infusión en cuanto a señales inflamatorias. En caso que ocurra extravasación, se recomienda infusión para "lavar" el local de acceso (*flushing*) y aplicación de hielo.

**Hepático:** en estudios clínicos fueron observadas, en menos del 10% de los pacientes, anomalías de las enzimas hepáticas de grados 3 o 4 de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del *National Cancer Institute* (NCI). Esos eventos ocurren típicamente en pacientes con metástasis hepáticas conocidas y no están claramente relacionados al clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

**Hematológico:** el clorhidrato de Irinotecan trihidratado frecuentemente causa neutropenia, leucopenia y anemia, incluso graves, debiendo ser evitado en pacientes con insuficiencia aguda grave de la médula ósea. La trombocitopenia grave es infrecuente. En los estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia grados 3 y 4 NCI fue significativamente mayor en pacientes que habían recibido previamente irradiación pélvica/abdominal que en aquellos que no habían recibido tal irradiación. Pacientes con niveles séricos basales de bilirrubina total de 1,0 mg/dl o más, también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener neutropenia grado 3 o 4 en la primera dosis que aquellos cuyos niveles de bilirrubina eran menores que 1,0 mg/dl. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de neutropenia grado 3 o 4 por edad o sexo (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

Neutropenia febril (neutropenia grado 4 NCI y fiebre grado  $\geq 2$ ) ocurrió en menos del 10% de los pacientes en los estudios clínicos. Muertes debido a la sepsis después de una neutropenia grave fueron relatadas en pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Complicaciones neutropénicas deben ser tratadas prontamente con soporte de antibiótico. La terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser temporalmente descontinuada en caso que ocurra neutropenia febril o si el conteo absoluto de neutrófilos cae debajo de 1000/mm<sup>3</sup>. La dosis del producto debe ser reducida en el caso de ocurrencia de neutropenia no febril clínicamente significativa (vea ítem Posología y Modo de Empleo – Recomendaciones para ajustes posológicos).

Pacientes con actividad UGT1A1 reducida. La conversión metabólica de Irinotecan al metabolito activo SN-38 está mediada por la enzima carboxilesterasa y ocurre primariamente en el hígado. Subsecuentemente el SN-38 sufre conjugación para formar el metabolito inactivo glucuronida SN-38G. Esta reacción de glucuronidación está mediada primariamente por la transferasa glucuronosil-difosfato uridina 1A1 (UGT1A1), que está codificada por el gen UGT1A1. Este gen es altamente polimórfico, resultando en capacidades metabólicas variables entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región promotora conocida como alelo variante UGT1A1 28. Esta variación y otras deficiencias congénitas en la expresión UGT1A1 (tales como Crigler-Najjar y síndrome de Gilbert) están asociadas con la reducción de la actividad enzimática y exposición

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECCABLE 100mg/5mL

sistémica elevada al SN-38. Altas concentraciones plasmáticas de SN-38 son observadas en individuos homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (también referente al genotipo UGT1A1 7/6) *versus* pacientes que posean uno o dos alelos tipo salvaje.

Datos de una meta análisis de nueve estudios involucrando un total de 821 pacientes indicaron que individuos con síndrome Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) o aquellos considerados homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28 (síndrome de Gilbert) corren un riesgo elevado de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) seguido de administración de Irinotecan de dosis moderada a altas (>150 mg/m<sup>2</sup>). La relación entre el genotipo UGT1A1 y la ocurrencia del Irinotecan de inducir diarrea, no fue establecida.

Debe ser administrado, en pacientes conocidos como homocigóticos para UGT1A1\*28, la dosis inicial normal indicada para Irinotecan. Aunque estos pacientes deben ser monitoreados en cuanto a la toxicidad hematológica. Una dosis inicial reducida de Irinotecan debe ser considerada en pacientes que ya hayan sufrido toxicidad hematológica previa con tratamiento anterior. La reducción exacta de la dosis inicial en esos pacientes no fue establecida y cualquier modificación de dosis subsiguiente, debe ser basada en la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

**Reacciones de hipersensibilidad:** fueron relatadas reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones anafiláctica/anafilactoide graves.

**Efectos inmunosupresores/ Aumento de la susceptibilidad a infecciones:** la administración de vacunas con microorganismos vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con vacunas con microorganismos vivos debe ser evitada en pacientes recibiendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las vacunas con microorganismos muertos o inactivados pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a esta vacuna puede ser disminuida.

**Diarrea tardía:** la diarrea tardía (aquella que ocurre más de 8 horas después de la administración del producto) puede ser prolongada y puede llevar a la deshidratación, desequilibrio electrolítico o sepsis, constituyendo un riesgo de muerte potencial. En los estudios clínicos que testearon el esquema posológico a cada 3 semanas, la diarrea tardía fue iniciada, en promedio, después de 5 días de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado; ya en los estudios que evaluaron la posología semanal, este intervalo medio era de 11 días. En los pacientes que comenzaron el tratamiento con la dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup>, el tiempo medio de duración de cualquier grado de diarrea tardía fue de 3 días. En los pacientes tratados con la dosis semanal de 125 mg/m<sup>2</sup> que tuvieron diarrea grado 3 o 4, el tiempo medio de duración de todo el episodio de diarrea fue de 7 días. Resultados de un estudio prospectivo de un esquema semanal de tratamiento no demostraron diferencia en la tasa de diarrea tardía en pacientes con 65 años o más en relación a pacientes con menos de 65 años. Sin embargo, pacientes con 65 años o más, deben ser monitoreados de cerca debido al riesgo aumentado de diarrea precoz observada en esta población. Ulceración del colon, algunas veces con sangrado, fue observada en asociación a la diarrea inducida por el Irinotecan.

La diarrea tardía debe ser tratada con loperamida inmediatamente después de observarse el primer episodio de heces blandas o malformadas, o aún, en la ocurrencia de evacuaciones en frecuencia mayor que la esperada por el paciente. El régimen de dosis recomendado para la loperamida es de 4 mg a la primera ocurrencia de diarrea tardía, seguidos de 2 mg a cada 2 horas hasta que el paciente no presente diarrea por, por lo menos, 12 horas. Durante la noche, el paciente puede utilizar 4 mg de loperamida cada 4 horas. El uso de loperamida en estas dosis no es recomendado por más de 48 horas consecutivas (riesgo de íleo paralítico) y ni por menos de 12 horas. La premedicación con loperamida no es recomendada. Pacientes con diarrea deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de deshidratación, deben ser realizadas reposiciones hídricas y electrolítica.

Si los pacientes presentan íleo paralítico, fiebre o neutropenia grave, debe ser administrado un tratamiento de soporte con antibióticos. Además del tratamiento con antibiótico, la hospitalización es recomendada para el tratamiento de diarrea, en los siguientes casos:

- diarrea con fiebre;

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL**

- diarrea grave (requiriendo hidratación intravenosa);
- pacientes con vómito asociado a la diarrea tardía;
- diarrea persistiendo por cerca de 48 horas después del inicio de la terapia con altas dosis de loperamida.

Después el primer ciclo de tratamiento, los ciclos quimioterapéuticos semanales subsiguientes solo deben ser iniciados cuando la función intestinal del paciente regrese al estándar pretratamiento, por lo menos, 24 horas sin la necesidad de medicación antidiarreica. Si ocurre diarrea tardía grado 2, 3 o 4 (NCI), la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser discontinuada y reconquistada en dosis reducida en cuanto el paciente se recupere (vea ítem Posología y Modo de empleo).

**Enfermedad inflamatoria crónica u obstrucción intestinal:** en caso de obstrucción intestinal los pacientes no deben ser tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

**Náuseas y vómitos:** el clorhidrato de Irinotecan trihidratado es emetogénico, como los cuadros de náuseas y vómitos pueden ser intensos ocurriendo generalmente, durante o después de la infusión del Irinotecan, se recomienda que los pacientes reciban antieméticos por lo menos 30 minutos antes de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. El médico también debe considerar la utilización subsiguiente de un esquema de tratamiento antiemético si necesario. Pacientes con vómito asociado a la diarrea tardía deben ser hospitalizados en cuanto sea posible para iniciar el tratamiento.

**Neurológico:** vértigo fue observado y puede, algunas veces, representar evidencia sintomática de hipotensión ortostática en pacientes con deshidratación.

**Renal:** elevación de los niveles séricos de creatinina o urea fueron observados. Ocurrieron casos de insuficiencia renal aguda. Esos eventos fueron atribuidos a las complicaciones infecciosas o a la deshidratación, relacionada a náusea, vómitos o diarrea. Hay raros relatos de disfunción renal consecuente de síndrome de lisa tumoral.

**Respiratorio:** se observó disnea de grado 3 o 4 NCI, pero es desconocido las patologías preexistentes y/o comprometimiento pulmonar maligno que aportan al síntoma. En estudios iniciales en Japón, un pequeño porcentaje de los pacientes evolucionó con un síndrome pulmonar, con potencial riesgo de muerte, que se presenta a través de disnea, fiebre y de un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Sin embargo, es desconocido cuanto aportó el clorhidrato de Irinotecan trihidratado para estos eventos, pues los pacientes también presentaban tumores pulmonares y, algunos, molestia pulmonar no maligna preexistente.

Enfermedad pulmonar intersticial, manifestada a través de infiltrado pulmonar, es infrecuente durante la terapia con Irinotecan. Son factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación: enfermedades pulmonares preexistentes, uso de fármacos pneumotóxicos, terapia de radiación y uso de factores de estimulación de colonias.

En la presencia de uno o más de estos factores el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado en cuanto a síntomas respiratorios antes y durante la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

**Otros:** una vez que este producto contiene sorbitol, no es recomendado el uso en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

**Atención:** este medicamento contiene azúcar, por lo tanto, debe ser usado con cautela en diabéticos.

**USO DURANTE EL EMBARAZO**

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado puede causar daños al feto cuando es administrado a mujeres embarazadas. Estudios muestran que el Irinotecan es teratogénico en ratones y conejos. No fueron conducidos estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben ser orientadas a evitar el embarazo mientras estén siendo tratadas con este producto. Caso el fármaco sea utilizado durante el embarazo o la paciente quede embarazada mientras esté recibiendo ese fármaco, ella debe ser informada de los riesgos potenciales al feto.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECCABLE 100mg/5mL

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado es un medicamento clasificado en la categoría D de riesgo de embarazo. Por lo tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente el médico en caso de sospecha de embarazo.

**USO DURANTE LA LACTANCIA**

Cinco minutos después de la administración IV de Irinotecan marcado en ratas, se detectó radiactividad en la leche, con concentraciones hasta 65 veces mayores que las obtenidas en el plasma 4 horas después de la administración. Así, debido al potencial para reacciones adversas graves en lactantes, se recomienda que el amamantamiento sea descontinuada durante el tratamiento con el producto.

**EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y OPERAR MAQUINARIA**

El efecto de clorhidrato de Irinotecan trihidratado sobre la habilidad para manejar u operar maquinaria no fue evaluado. Sin embargo, pacientes deben ser alertados sobre el potencial de vértigos o disturbios visuales, que pueden ocurrir dentro de 24 horas después de la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, y aconsejados a no manejar u operar maquinaria si estos síntomas ocurren.

**USO EN DE ANCIANOS, NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO**

**Pediátrico:** la eficacia del clorhidrato de Irinotecan trihidratado en pacientes pediátricos no ha sido establecida

**Ancianos:** recomendaciones específicas sobre la dosis para esa población dependen del esquema utilizado (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

**Insuficiencia hepática:** en pacientes con hiperbilirrubinemia, el *clearance* del Irinotecan es disminuido, por tanto, el riesgo de hematotoxicidad está aumentado. La función hepática basal debe ser obtenida antes del inicio del tratamiento y monitoreada mensualmente, con nuevas colectas si clínicamente está indicado.

**Radioterapia:** pacientes sometidos previamente a la irradiación pélvica/abdominal tienen mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de Irinotecan. Estos casos exigen cautela y, dependiendo del esquema preconizado, dosis específicas pueden ser necesarias (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

**Performance status (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group):** pacientes con grados peores de *performance status* poseen riesgo aumentado de desarrollar eventos adversos relacionados al Irinotecan. Recomendaciones específicas de dosis para pacientes con ECOG *performance status* de 2 pueden ser aplicadas a esa población, dependiendo del esquema utilizado (vea ítem Posología y Modo de Empleo). Pacientes con *performance status* de 3 o 4 no deben recibir clorhidrato de Irinotecan trihidratado. En estudios clínicos que compararon pacientes recibiendo Irinotecan/5-fluoruracila/folinato de calcio o 5-fluoruracila/folinato de calcio, fueron observadas tasas mayores de hospitalización, neutropenia febril, tromboembolismo, discontinuación del tratamiento en el primer ciclo y muertes precoces en pacientes con *performance status* basal de 2, cuando son comparados a pacientes con *performance status* basal de 0 o 1.

**Neoplasia gástrica:** pacientes con neoplasia gástrica parecen presentar mielosupresión más importante y otras toxicidades cuando el Irinotecan es administrado. Una dosis inicial más baja debe ser considerada en esos pacientes (vea ítem Posología y Modo de Empleo).

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Antes de usar Irinotecan se debe informar al médico, que medicamentos con o sin receta está tomando.

- **bloqueadores neuromusculares:** la interacción entre clorhidrato de Irinotecan trihidratado y bloqueadores neuromusculares no puede ser desechada, una vez que el Irinotecan tiene actividad

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

anticolinesterasa. Fármacos con esta actividad pueden prolongar el efecto neuromuscular del suxametonio y el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes pueden ser antagonizados.

- **agentes antineoplásicos:** eventos adversos de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, como la mielosupresión y la diarrea, pueden ser exacerbados por la asociación con otros agentes antineoplásicos que causen eventos adversos semejantes.

- **dexametasona:** fue relatada linfocitopenia en pacientes en tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado, siendo posible que la administración de dexametasona como prevención antiemética pueda aumentar la probabilidad de ocurrencia de ese efecto. Sin embargo, no fueron observadas infecciones oportunistas graves y ninguna complicación fue específicamente atribuida a la linfocitopenia.

Fue también relatada hiperglucemia en pacientes con histórico de *diabetes mellitus* o evidencia de intolerancia a la glucosa previamente a la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Es probable que la dexametasona, aplicada como prevención antiemética, pueda haber aportado para el surgimiento de hiperglucemia en algunos pacientes.

- **proclorperazina:** la incidencia de acatisia en los estudios clínicos en esquema de dosis semanales fue un poco mayor (8,5%, 4/47 pacientes) cuando se administró proclorperazina en el mismo día que clorhidrato de Irinotecan trihidratado que cuando esos fármacos fueron administrados en días separados (1,3%, 1/80 pacientes). Sin embargo, la incidencia del 8,5% de acatisia se encuentra dentro de la franja relatada para el uso de proclorperazina, cuando es administrada como un premedicamento para otras terapias quimioterapéuticas.

- **laxantes:** es esperado que laxantes usados durante la terapia con el Irinotecan empeoren la incidencia o gravedad de la diarrea.

- **diuréticos:** deshidratación secundaria a vómitos y/o diarrea puede ser inducida por clorhidrato de Irinotecan trihidratado. El médico puede considerar la suspensión del diurético durante el tratamiento con el clorhidrato de Irinotecan trihidratado y durante periodos de vómitos y diarrea activos.

- **anticonvulsivantes:** la coadministración de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (por ej.: carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) resultan en una reducción de la exposición al metabolito activo SN-38. Se debe tener cautela al iniciar o sustituir anticonvulsivantes no inductores enzimáticos por lo menos 1 semana antes del inicio de la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

- **ketoconazol:** el *clearance* del clorhidrato de Irinotecan trihidratado es reducido significativamente en pacientes recibiendo ketoconazol concomitantemente al clorhidrato de Irinotecan trihidratado, aumentando la exposición al SN-38. El ketoconazol debe ser discontinuado por lo menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con clorhidrato de Irinotecan trihidratado y no debe ser administrado durante la terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

- **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*):** la exposición al metabolito activo SN-38 es reducida en pacientes utilizando concomitantemente hierba de San Juan. Esta debe ser discontinuada por lo menos 1 semana antes del primer ciclo de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, y no debe ser administrada durante todo el tratamiento con el quimioterapéutico.

- **sulfato de atazanavir:** coadministración de sulfato de atazanavir, un inhibidor de la CYP3A4 y UGT1A1 tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo del clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Los médicos deben tomar esto en consideración cuando vayan a coadministrar estos fármacos.

- **bevacizumabe:** resultados de un estudio específico de interacción medicamentosa no demostraron cualquier efecto significativo del bevacizumabe en la farmacocinética del clorhidrato de Irinotecan trihidratado y su metabolito activo SN-38.

- **vacunas:** la administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado, puede resultar en infecciones graves o fatales. La vacunación con vacunas vivas debe ser evitada en pacientes recibiendo clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas. Sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser disminuida.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECCABLE 100mg/5mL

## REACCIONES ADVERSAS

El Irinotecan puede provocar reacciones adversas. Se debe informar inmediatamente al médico cualquier síntoma, malestar o anomalía que aparezca durante el tratamiento, es posible que en algunos casos se requiera atención médica urgente.

## Estudios clínicos

Datos de reacciones adversas fueron colectados y analizados extensivamente en el programa de estudios clínicos de neoplasia colorrectal metastática recurrente o que progresó después de terapia basada en 5-FU (segunda línea) y son presentados a continuación (población de pacientes descrita a continuación). Se espera que las reacciones adversas ocurridas en las otras indicaciones sean semejantes a las ocurridas en los casos de tratamiento de segunda línea de neoplasia colorrectal.

Estudios clínicos como agente único, 100 a 125 mg/m<sup>2</sup> en esquema de dosis semanal

En tres estudios clínicos realizados en los EE. UU., 304 pacientes con carcinoma metastático del colon o recto que habían presentado recidiva o avance de la enfermedad después de la terapia basada en 5-FU fueron tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado (clorhidrato de Irinotecan trihidratado) en un esquema de dosis semanal.

Cinco decesos (1,6%) fueron potencialmente fármaco dependientes. Los cinco pacientes presentaron efectos adversos variados, que incluyeron efectos conocidos del producto (mielosupresión, septicemia neutropénica sin fiebre, obstrucción de intestino delgado, acumulación de fluido, estomatitis, náusea, vómitos, diarrea y deshidratación). La neutropenia febril, definida como neutropenia de grado 4 por el NCI y fiebre de grado 2 o mayor, ocurrió en otros nueve pacientes, con recuperación de estos pacientes a través de tratamiento de soporte. Ochenta y un pacientes (26,6%) fueron hospitalizados debido a eventos considerados relacionados al clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las razones principales para la hospitalización relacionada al fármaco fueron diarrea, con o sin náusea y/o vómitos; neutropenia/leucopenia, con o sin diarrea y/o fiebre; y náuseas y/o vómitos.

Fueron realizados ajustes posológicos durante el ciclo de tratamiento y en los ciclos subsiguientes, con base en la tolerancia individual del paciente al clorhidrato de Irinotecan trihidratado. Las razones más comunes para la reducción de dosis fueron diarrea tardía, neutropenia y leucopenia. Trece pacientes (4,3%) discontinuaron el tratamiento con Irinotecan debido a eventos adversos.

Los eventos adversos (grados 1-4 NCI) relacionados al fármaco conforme el juicio del investigador, que fueron relatados en más del 10% de los 304 pacientes incluidos en los tres estudios del esquema posológico semanal, están enlistados en orden decreciente de frecuencia en la Tabla 9.

Tabla 9: Eventos Adversos Grados 1 a 4 NCI Relacionados al Fármaco Observados en Más del 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Gastrointestinal         | diarrea tardía, náusea, vómitos, diarrea precoz, dolor/cólicos abdominales, anorexia, estomatitis |
| Hematológico             | leucopenia, anemia, neutropenia   |
| General                  | astenia, fiebre   |
| Metabólico y Nutricional | pérdida de peso, deshidratación   |
| Dermatológico            | alopecia  |
| Cardiovascular gico      | eventos tromboembólicos*  |

\* Incluyen *angina pectoris*, trombosis arterial, infarto cerebral, accidente vascular cerebral, tromboflebitis profunda, embolia de extremidad inferior, paro cardíaco, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, disturbio vascular periférico, embolia pulmonar, muerte súbita, tromboflebitis, trombosis, disturbio vascular.

Estudios clínicos como agente único, 300 a 350 mg/m<sup>2</sup> en esquema de dosis cada 3 semanas

Trescientos dieciséis pacientes con neoplasia colorrectal metastática, en los cuales la enfermedad progresó después de terapia previa con 5-FU, recibieron Irinotecan en dos estudios considerando administración única cada 3 semanas.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

Tres decesos (1%) fueron potencialmente relacionados al tratamiento con Irinotecan, siendo atribuidos a la infección neutropénica, diarrea grado 4 y astenia, respectivamente. Hospitalizaciones debido a eventos adversos graves, a pesar de estar relacionadas o no a la administración de clorhidrato de Irinotecan trihidratado, ocurrieron, por lo menos, una vez en un 60% de los pacientes que recibieron clorhidrato de Irinotecan trihidratado y el 8% de los pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado descontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos.

Tabla 10: Porcentaje de Pacientes que Presentaron Eventos Adversos de Grado 3 o 4 en los Estudios Comparativos del Tratamiento con una Dosis de Irinotecan a Cada 3 Semanas<sup>1</sup>:

|  | Estudio 1          |                                     | Estudio 2          |              |
|--|--------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------|
|  | Irinotecan (n=189) | Mejor tratamiento de soporte (n=90) | Irinotecan (n=127) | 5-FU (n=129) |
| Total de eventos adversos de grado 3 / 4 | 79                 | 67                                  | 69                 | 54           |
| <b>GASTROINTESTINAL</b>                  |                    |                                     |                    |              |
| Diarrea                                  | 22                 | 6                                   | 22                 | 11           |
| Vómitos                                  | 14                 | 8                                   | 14                 | 5            |
| Náuseas                                  | 14                 | 3                                   | 11                 | 4            |
| Dolor abdominal                          | 14                 | 16                                  | 9                  | 8            |
| Obstipación                              | 10                 | 8                                   | 8                  | 6            |
| Anorexia                                 | 5                  | 7                                   | 6                  | 4            |
| Mucositis                                | 2                  | 1                                   | 2                  | 5            |
| <b>HEMATOLÓGICO</b>                      |                    |                                     |                    |              |
| Leucopenia/neutropenia                   | 22                 | 0                                   | 14                 | 2            |
| Anemia                                   | 7                  | 6                                   | 6                  | 3            |
| Hemorragia                               | 5                  | 3                                   | 1                  | 3            |
| Trombocitopenia                          | 1                  | 0                                   | 4                  | 2            |
| Infección sin neutropenia de grado 3 / 4 | 8                  | 3                                   | 1                  | 4            |
| Infección con neutropenia de grado 3 / 4 | 1                  | 0                                   | 2                  | 0            |
| Fiebre sin neutropenia de grado 3 / 4    | 2                  | 1                                   | 2                  | 0            |
| Fiebre con neutropenia de grado 3 / 4    | 2                  | 0                                   | 4                  | 2            |
| <b>GENERAL</b>                           |                    |                                     |                    |              |
| Dolor                                    | 19                 | 22                                  | 17                 | 13           |
| Astenia                                  | 15                 | 19                                  | 13                 | 12           |
| <b>METABÓLICO Y NUTRICIONAL</b>          |                    |                                     |                    |              |
| Hepático <sup>2</sup>                    | 9                  | 7                                   | 9                  | 6            |
| <b>DERMATOLÓGICO</b>                     |                    |                                     |                    |              |
| Síndrome de mano y pie                   | 0                  | 0                                   | 0                  | 5            |
| Señales cutáneas <sup>3</sup>            | 2                  | 0                                   | 1                  | 3            |
| <b>RESPIRATORIO<sup>4</sup></b>          | 10                 | 8                                   | 5                  | 7            |
| <b>NEUROLÓGICO<sup>5</sup></b>           | 12                 | 13                                  | 9                  | 4            |
| <b>CARDIOVASCULAR<sup>5</sup></b>        | 9                  | 3                                   | 4                  | 2            |
| <b>OTROS<sup>6</sup></b>                 | 32                 | 28                                  | 12                 | 14           |

<sup>1</sup> Gravedad de los eventos adversos basada en la NCI CTC (versión 1.0)

<sup>2</sup> Hepático: incluye eventos como ascitis e ictericia

<sup>3</sup> Señales cutáneas: incluyen eventos como rash

<sup>4</sup> Respiratorio: incluye eventos como disnea y tos

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL

<sup>5</sup> Neurológico: incluye eventos como somnolencia

<sup>6</sup> Cardiovascular: incluye eventos como las arritmias, isquemia y disfunción cardíaca mecánica

<sup>7</sup> Otros: incluye eventos como lesión accidental, hepatomegalia, síncope, vértigo y pérdida de peso

Están enlistados en las Tablas 11 a 13, en orden decreciente de frecuencia, los eventos adversos grados 3 o 4 NCI relatados en los estudios clínicos del esquema posológico semanal o a cada 3 semanas (N=620).

**Tabla 11: Eventos Adversos Grado 3 o 4 NCI Relacionados al Fármaco Observados en Más del 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:**

|                  |   |
|------------------|---|
| Gastrointestinal | diarrea tardía, náusea, dolor / cólicos abdominales |
| Hematológico     | leucopenia, neutropenia                             |
| Dermatológico    | alopecia  |

**Tabla 12: Eventos Adversos Grado 3 o 4 no Relacionados al Fármaco Observado en un 1% al 10% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones  | Infección  |
| Gastrointestinal             | vómitos, diarrea precoz, constipación, anorexia, mucositis |
| Hematológico                 | anemia, trombocitopenia                                    |
| General                      | astenia, fiebre, dolor                                     |
| Metabólico y Nutricional     | deshidratación, hipovolemia bilirrubinemia                 |
| Hepatobiliar                 | disnea   |
| Respiratorio                 | aumento de la creatinina                                   |
| Laboratorial (investigativo) |  |

**Tabla 13: Eventos Adversos Grado 3 o 4 no Relacionados al Fármaco Observado en Menos del 1% de los Pacientes en los Estudios Clínicos:**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Infecciones e infestaciones  | sepsis  |
| Gastrointestinal             | disturbio rectal, moniliasis GI                         |
| General                      | escalofríos, malestar, dolor lumbar                     |
| Metabólico y Nutricional     | pérdida de peso, hipocalcemia, hipomagnesemia           |
| Dermatológico                | eritema ( <i>rash</i> ), señales cutáneas               |
| Nervioso                     | marcha anormal, confusión, cefalea                      |
| Cardiovascular               | hipotensión, síncope, disturbios cardiovasculares       |
| Urogenital                   | infección del trato urinario                            |
| Reproductivo                 | dolor en las mamas                                      |
| Laboratorial (investigativo) | aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gama-GT |

Los siguientes eventos adicionales relacionados al fármaco fueron relatados en los estudios clínicos con Irinotecan, pero no llenaron los criterios arriba definidos (ocurrencia > 10% de eventos relacionados al fármaco NCI grados 1 - 4 o de NCI grados 3 o 4): rinitis, salivación aumentada, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor facial, bradicardia, vértigos, extravasación, síndrome de la lisis tumoral y ulceración del colon.

#### Experiencia Post-Comercialización

**Cardíaco:** fueron observados casos de isquemia miocárdica post-terapia con clorhidrato de Irinotecan trihidratado predominantemente en pacientes con enfermedad cardíaca de base, otros factores de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL**

riesgo conocidos para enfermedad cardíaca o quimioterapia citotóxica previa (vea Tabla 9 - eventos tromboembólicos).

**Gastrointestinal:** fueron relatados casos no frecuentes de obstrucción intestinal, íleo paralítico, megacolon o hemorragia gastrointestinal, y raros casos de colitis, incluyendo tiflitis y colitis isquémica o ulcerativa. En algunos casos, la colitis fue complicada por ulceración, sangrado, íleo o infección. Casos de íleo sin colitis anterior también fueron relatados. Casos raros de perforación intestinal fueron relatados.

Fueron observados raros casos de pancreatitis sintomática o elevación asintomática de las enzimas pancreáticas.

**Hipovolemia:** fueron relatados casos raros de disturbio renal e insuficiencia renal aguda, generalmente en pacientes que fueron infectados y/o empobrecidos de volumen por toxicidad gastrointestinal grave.

Fueron observados casos no frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o disturbios circulatorios en pacientes que presentaron episodios de deshidratación asociadas a diarrea y/o vómito, o sepsis.

**Sistema inmune:** fueron relatadas reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones graves anafilácticas o anafilactoides (vea ítem Advertencias y Precauciones).

**Músculo-esquelético:** efectos precoces tales como contracción muscular y/o calambre y parestesia fueron relatados.

**Sistema nervioso:** disturbios de elocución, generalmente transitorios, han sido reportados en pacientes tratados con clorhidrato de Irinotecan trihidratado. En algunos casos, el evento fue atribuido al síndrome colinérgico observado durante o después de la infusión de clorhidrato de Irinotecan trihidratado.

**Respiratorio, torácico y mediastinal:** enfermedad pulmonar intersticial presente como infiltrados pulmonares son raros durante terapia con Irinotecan. Efectos precoces tales como disnea fueron relatados (vea ítem Advertencias y Precauciones). Hipos también fueron relatados.

**Investigaciones:** raros casos de hiponatremia generalmente relacionada con diarrea y vómito fueron relatados. Aumentos de los niveles séricos de las transaminasas (por ej.: TGO y TGP) en la ausencia de metástasis progresiva del hígado fueron muy raramente relatados.

**SOBREDOSIS**

En estudios realizados, fueron administradas dosis únicas de hasta 750 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan a pacientes con varias neoplasias. Los eventos adversos observados en esos pacientes fueron semejantes a los relatados con las dosis y esquemas terapéuticos recomendados. Fueron relatados casos de sobredosis con dosis de hasta 2 veces la dosis terapéutica recomendada, que puede ser fatal. Las reacciones adversas más significativamente relatadas fueron neutropenia y diarrea grave. Se deben adoptar medidas de soporte máximas para evitar la deshidratación debido a la diarrea y para tratar cualquier complicación infecciosa. No se conoce un antídoto para la sobredosis del producto.

**ALMACENAMIENTO**

Clorhidrato de Irinotecan trihidratado debe ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), protegido de la luz. Los frascos con el medicamento deben ser protegidos de la luz, mantenidos dentro del estuche hasta la utilización. El medicamento no debe ser congelado, tampoco una vez diluido. Descartar debidamente cualquier solución no utilizada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE

**REF: RF 585122/14**

**REGISTRO ISP N° F-21562/14**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**IRINOTECAN CLORHIDRATO TRIHIDRATO SOLUCIÓN  
INYECTABLE 100mg/5mL**

---

NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO EN EL ENVASE.  
TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN ANTES CONSULTAR CON SU MÉDICO.  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PACIENTE